

К. Л. Обыденнов¹, Т. А. Калинина¹, Н. А. Галиева¹,
Т. В. Березкина¹, В. А. Бакулев^{1,2}, Т. В. Глухарева^{1,2}

¹Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,
k.l.obydennov@urfu.ru,

²Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЦИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА С ГРИБКОВЫМИ БЕТА-ТУБУЛИНАМИ*

Ключевые слова: молекулярный докинг, фунгициды, бензимидазолы, карбендазим, бета-тубулин.

Фунгицидную активность карбендазима связывают с его способностью ингибировать полимеризацию микротрубочек путем селективного связывания с β -тубулином. Но, поскольку до настоящего времени не было опубликовано данных рентгеноструктурного анализа молекулярного комплекса тубулина с карбендазимом, в литературе нет единого мнения по поводу того, какой сайт или полость молекулы тубулина ответственны за связывание с бензимидазольными фунгицидами. Ранее на основании генетических, кинетических исследований, а также методов с использованием меток ¹⁴C было предложено, что бензимидазол-2-ил карбаматные фунгициды связываются с β -тубулином в полости, содержащей сайт связывания колхицина (далее – «колхициновая полость») [1], что было дополнительно подтверждено кристаллографическими данными комплекса тубулина с нокодазолом (PDB: 5CA1) [2]. Однако в 2018 году был предложен сайт связывания карбендазима, находящийся в полости, отвечающей за связывание тубулина с гуанидиндифосфатом (далее – «GDP-полость») [3].

С целью последующего дизайна новых фунгицидов на основе производных бензимидазол-2-ил карбамата нами был проведен Glide докинг [4] ацилированных производных 2-аминобензимидазола (24 соединения) и β -тубулина 5CA1 и исследована фунгицидная активность 2-аминобензимидазолов на 13 штаммах фитопатогенных грибов: *A. brassicicola*, *A. solani*, *B. cinerea*, *C. coccodes* JS 171-5-76, *C. coccodes* JS 161-1, *F. culmorum*,

F. equiseti, *F. oxysporum*, *F. solani*, *P. infestans*, *P. lingam*, *R. solani*, *S. Sclerotiorum*. Для наиболее активных веществ были определены значения концентрации полунгибирования EC₅₀.

В результате для докинга в место связывания нокодазола («колхициновая полость») наибольшая корреляция ($r = 0.78\text{--}0.80$) между оценочной функцией GlideScore и $\lg(\text{EC}_{50}, \text{ммоль/мл})$ исследуемых соединений наблюдалась для штаммов *Colletotrichum coccodes*. Для остальных штаммов корреляция не превысила $r = 0.50$. Следует отметить, что карбендазим не был активен в отношении штаммов *Colletotrichum coccodes*. Удаление гидроксильной группы у аминокислоты тирозин в положении 200 (мутация Y200F) в молекуле β -тубулина и последующий докинг привел к уменьшению корреляции до $r = 0.47$.

В случае проведения Glide докинга в «GDP-полость» была достигнута корреляция $r = 0.73\text{--}0.82$ для штаммов со схожей аминокислотной последовательностью β -тубулина: *Fusarium culmorum*, *Fusarium equiseti*, *Fusarium oxysporum* – штаммов, чувствительных к карбендазиму. Для карбендазима GlideScore составил -6.519 .

В данном исследовании на примере 13 микроскопических грибов было показано, что карбендазим может иметь сайт связывания с грибковым β -тубулином, отличный от сайта связывания нокодазола и ацилированных производных 2-аминобензимидазола, обладающих фунгицидной активностью, что находит свое подтверждение в предыдущих работах. Также было установлено, что дизайн ацилированных производных 2-аминобензимидазола, обладающих фунгицидной активностью в отношении штаммов *Colletotrichum coccodes*, возможен на основе строения комплекса нокодазола и тубулина (5CA1).

Список литературы

1. Davidse L. C. // Annual review of phytopathology. 1986. Vol. 24. P. 43–65.
2. Wang Y., Zhang H., Gigant B. et al. // FEBS J. 2016. Vol. 283. P. 102–111.
3. Vela-Corcía D., Romero D., De Vicente A. et al. // Scientific Reports. 2018. Vol. 8, № 7161. P. 1–12.
4. Halgren T. A., Murphy R. B., Friesner R. A. et al. // Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening. J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. P. 1750–1759.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-316-20018.